

TERAPI LEVODOPA PADA PENYAKIT PARKINSON

Hasanudin Mansur*, Soeharso**, M. Was'an
RSU Jepara*, Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UGM
SMF Penyakit Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta**

ABSTRACT

Hasanudin Mansur, Soeharso, M. Was'an - *The Use of Levodopa in The Treatment of Parkinson Disease*

Parkinson disease is characterized by tremor, rigidity, akinesia, postural reflex abnormalities, and some additional symptoms. Understanding the anatomy and pharmacology of motoric pathways would enable us comprehend the clinical aspects of motoric fluctuation in Parkinsonism, such as wearing off, on-off fluctuation, and dyskinesia.

Levodopa is effective in the treatment of Parkinson's disease; therefore, it is important to understand the pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa to tailor the patients' need. Studies had shown that continuous intravenous drips can improve the motoric fluctuation in Parkinson disease. This study results had inspired other researchers to experiment oral drugs with sustained release. Indeed, open and double blind studies showed that sustained release had better effects than standard preparation.

Keywords: levodopa - therapy - parkinson disease

(B. Neurosains, Vol 2, No. 3: 129-142, Juni 2001)

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson (Idiopathic Parkinsonism atau Paralisis Agitans) secara klinik ditandai oleh tremor progresif, bradikinesia, dan rigiditas, dan secara patologi ditandai adanya degenerasi jaras nigrostriata dopaminergik, penurunan dopamin striatal, dan adanya lewy bodies pada neuron substantia nigra¹.

Penyakit Parkinson insidensinya meningkat pada umur 50 dan 70 tahun (33 dan 139 orang/100000 penduduk), sedang prevalensi pada tahun 1992 yaitu 1034/100000 penduduk, dan angka mortalitasnya meningkat setelah umur 60 tahun².

Pada penelitian survival, dari 149 pasien Parkinson yang meninggal, pasien mempunyai *survival rate* 5 tahun 72%, 10 tahun 42%, dan 15 tahun 23% dihitung dari kunjungan pertama, dibandingkan dengan probabilitas populasi umum yang masing-masing mempunyai 78%, 58% dan 40%. Survival pada semua pasien (yang diterapi atau tidak diterapi dengan levodopa) lebih jelek dari populasi umum.

Terdapat kesan umum bahwa terapi levodopa memperbaiki survival penderita Parkinson. Pada umumnya penelitian-penelitian

mortalitas sebelum era levodopa melaporkan mortalitas pasien Parkinson hampir tiga kali dari populasi umum. Karena rasio kematian yang diharapkan dan dilihat (*observed to expected*) pada seri selanjutnya pada era levodopa lebih rendah dari yang dilaporkan Hoehn dan Yahr pada tahun 1967, banyak yang menyimpulkan bahwa obat ini menurunkan mortalitas³. Levodopa diperkenalkan pada awal tahun 1970 untuk pengobatan penyakit Parkinson; perbaikan yang cepat pada gejala, memberi bukti yang nyata bahwa levodopa memberi perbaikan yang efektif untuk gejala penyakit Parkinson mengontrol gejala juga dicapai dengan beberapa obat lain untuk penyakit Parkinson⁴.

Tanda dan gejala klinik penyakit Parkinson pada umumnya dimulai sejak pasien kehilangan sebanyak 50% neuron nigra (dan lebih banyak pada dopamin striatal). Pada fase ini banyak pasien yang masih memberi respon baik pada terapi levodopa. Bila penyakit berjalan terus, bagaimanapun kehilangan neuron dopaminergik nigra terjadi terus menerus, dan kapasitas menyimpan dopamin menurun saat itu dipertimbangkan pasien mulai mengalami fluktuasi motorik, dan respon klinik lebih tergantung pada konsentrasi levodopa plasma dan otak⁵.

Penyakit lain menyatakan bahwa fluktuasi off-on adalah akibat perubahan sensitivitas reseptor dopamin striatal, meskipun perjalanan levodopa ke otak cukup. Dan sintesa dopamin cukup⁶. Selanjutnya lebih terkenanya perubahan sistem jaras utama yang dicetuskan levodopa seluruhnya berhubungan dengan derajat kehilangan dopamin terminal dan pemberian levodopa secara intermiten⁷.

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara mobilitas (on) dan diskinesia karena meningkat atau tingginya kadar plasma levodopa, dan disisi lain kembalinya tanda dan gejala Parkinsonia (off) karena rendah atau menurunnya kadar levodopa. Mempertahankan kadar plasma levodopa yang tetap dengan infus intravenus yang kontinu tampak dapat menghilangkan atau menurunkan secara cepat periode off, biasanya tanpa meningkatnya gerakan involunter yang dicetuskan oleh dopa⁸.

Dari penelitian infus intravenus kontinu levodopa yang dapat memperbaiki fluktuasi motorik pada Penyakit Parkinson, telah mendorong upaya untuk mengembangkan formulasi oral terkontrol atau pelepasan yang menetap (SR/sustained-release) dari levodopa tanpa atau dengan penghambat dekarboksilase perifer. Formulasi ini mencoba untuk menstabilkan konsentrasi levodopa plasma dan mungkin menurunkan atau menghilangkan fluktuasi motorik yang berhubungan dengan kadar plasma⁹.

Uraian pada tinjauan pustaka ini mengemukakan sedikit tentang Penyakit Parkinson preparat levodopa yang ada, dan hasil-hasil penelitian terapi levodopa bentuk SR dalam upaya mengurangi aspek fluktuasi motorik.

PEMBAHASAN

Penyakit Parkinson

1. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari penyakit parkinson yaitu adanya gejala/tanda utama berupa tremor, rigiditas, akinesia, dan gangguan reflek postural, sedang gejala/tanda tambahan berupa gangguan kognitif, seperti ansietas, depresi dan gangguan tidur, gangguan saraf kranial seperti penglihatan kabur, disakia, wajah

topeng, gangguan muskuloskeletal seperti distonia, gangguan otonom seperti konstipasi, gangguan seksual, gangguan sensori seperti kram, nyeri dan parestesi^{10,11}.

2. Diagnosis

Diagnosis penyakit Parkinson stadium lanjut biasanya mudah, seringnya melihat keseluruhan perjalanan/perkembangan kasus selama belajar Neurologi, memberikan klinikus dengan kesan yang salah bahwa penyakit ini mudah diketahui. Karena penyakit Parkinson stadium dini lebih sulit pada neurologi klinik, khususnya bila tidak dijumpai tremor waktu istirahat, yang terjadi kira-kira pada 80% pasien, maka cenderung untuk memformulasikan dengan kriteria klinik *possible*, *probable*, dan *definit*.

Possible, satu diantara: 1. Tremor waktu istirahat, 2. Rigiditas, 3. Bradikinesia

Probable, dua diantara: 1. Tremor waktu istirahat, 2. Rigiditas, 3. Bradikinesia, 4. Gangguan reflek postural, atau dua di antara yang di atas dengan ketiga yang pertama asimetris¹².

Kriteria lain⁴ mengenai penyakit Parkinson yaitu:

= 2 dari 3 tanda-tanda motor utama yang berlangsung 1 tahun atau lebih yaitu 1. Tremor waktu istirahat / tremor postural, 2. Bradikinesia, 3. Rigiditas.

= Respon terhadap terapi levodopa (sekurang-kurangnya 1000mg/hari) selama 1 bulan:

- tingkat perbaikannya sedang atau nyata
- lama perbaikan 1 tahun atau lebih

3. Pembagian Penyakit Parkinson

a. Stadium awal

Pasien sering menyadari adanya tremor, gerakan yang lambat, gangguan berjalan. Kebanyakan pasien pada stadium awal, penyakit lebih menonjol unilateral, gangguan fungsional tergantung pada tangan yang terkena, oleh karena itu adanya mikrografia akan lebih terganggu, dibanding bradikinesia yang mengenai tangan yang tidak menulis (non dominan), sehingga pasien dengan gejala yang mengenai tangan yang dominan lebih memerlukan pengobatan.

Pasien-pasien dengan gangguan berjalan, tidak stabilnya postural yang dapat berupa *festination*, *freezing*, dan gangguan untuk membalik, gejala ini cenderung menyebabkan jatuh, dan mencelakai.

Tremor kira-kira 70% pada penyakit parkinson, tremor biasanya asimetris, dan ada saat istirahat, untuk itu tidak mungkin terwujud selama gerakan. Tremor mungkin kurang menyebabkan gangguan fungsional. Pada banyak pasien tremor dihubungkan distres yang mungkin berjalan tiap waktu, dan tremor ini dapat menyulitkan gangguan skill mototik.

b. Stadium lanjut

Pada stadium lanjut akan terjadi seperti: dysautonomis bisa berupa konstipasi, gangguan kencing sexual, ortostatik hipotensi, gangguan keringat, gangguan menelan. Jatuh yang bisa disebabkan oleh postural instability, ortostatik hipotensi, fluktuasi motorik, *freezing* dan *festinasi*. Masalah motorik seperti *wearing off*, *on-off*, *dikinesia*⁵ Calne¹ membagi stadium penyakit Parkinson sebagai pertimbangan yang praktis untuk pengobatan menjadi 3 pembagian utama yaitu:

1. Stadium awal (Hoehn-Yahr = HY stadium I – Unilateral)
2. Stadium sedang-berat (HY II-bilateral, dan HY III bilateral + postural reflek)
3. Stadium lanjut (HY IV – membutuhkan pertolongan karena HY III, dan stadium HY V – hanya tiduran karena HY III)^{13,14}

4. Patologi

Lesi patologi penyakit Parkinson terdiri atas degenerasi neuron berpigmen seperti pars kompakta dari substantia nigra dan perubahan pada locus ceruleus dan kortek serebri. Ketidak normalan substantia nigra berhubungan dengan manifestasi motorik, dan perubahan pada kortek serebri dan locus seruleus berhubungan dengan perubahan kognitif, tempat-tempat lain juga terlibat misalnya hipotalamus dan nukleus raphe, tetapi hubungan klinik dengan area ini belum diketahui⁴.

Lewy bodies dan *eosinophilic intra neural inclusion bodies* terjadi pada degenerasi neuron dan merupakan tanda histologi penyakit ini. Sebagai akibat gangguan dari jaras nigrostriatal dopaminergik, dopaminergik, dopamin striatal

hilang, khususnya pada striatum posterior dan putamen. Untuk mendiagnosis penyakit Parkinson banyak patologis memerlukan adanya degenerasi substantia nigra dan adanya *Lewy bodies*⁴.

Beberapa peneliti mengenai patologi mempertimbangkan bahwa periode preklinik yang lama mungkin terjadi. Diperkirakan 60-70% neuron nigra degenerasi 80-90% menghilang pada waktu gejala pertama muncul. Mungkin lama sekali waktu yang dibutuhkan untuk mencapai tingkat perubahan patologi. Tetapi kecepatan sel-sel yang mati dan hilangnya dopamin sampai sekarang belum diketahui, itu dihipotesakan mungkin selama 40 tahun untuk mencapai perubahan ini. Berjalannya gejala mungkin dihubungkan degenerasi neuronal yang terus menerus. Lambatnya kehilangan neural dipertimbangkan oleh lambatnya perjalanan gejala pada banyak pasien⁴.

5. Pemeriksaan

Pemeriksaan dengan menggunakan CT Scan atau MRI yang akan menunjukkan atrofi kortikal yang difus dengan meluasnya sulkus¹⁵.

Pemeriksaan yang lebih mutakhir yaitu menggunakan PET (Positron Emission Tomografi) untuk menganalisis fungsi metabolisme otak. L (18F) flourodopa yang diberikan intravena dalam jumlah sedikit pada kontrol dan pasien Parkinson. Pelepasan striatal radioaktivitas diukur menggunakan *Positron Emission Tomography*. Kemampuan striatum untuk mempertahankan sangat terganggu pada pasien dibandingkan dengan kontrol. Ini mencerminkan penurunan dari penyimpanan dopamin striatal pada pasien Parkinson. Pasien yang memperlihatkan fenomena on-off mempunyai penurunan lebih besar dari kapasitas penyimpanan striatal¹⁶.

Rata-rata pasien Parkinson L (18F) yang dilepaskan menurun 40-50% dari normal dan 80% pada nukleus kaudatus. Penurunan pada pelepasan di putamen berhubungan dengan kehilangan 60-80% dari sel substantia nigra pada otopsi dari penyakit Parkinson¹⁷.

6. Etiologi dan Patogenesis

Etiologi penyakit Parkinson belum diketahui, bukti dari virus tidak dapat dijadikan dasar waktu sekarang¹⁵. Perkembangan pada era

modern dari penelitian etiologi dan patogenesis terbuka setelah ditemukannya parkinsonisme yang dicetuskan oleh MPTP (1 methyl, 4 phenyl, 1,2,3,6 tetrahidropyrine)¹⁸. Pendapat lain yaitu adanya *oxidative stress* pada penyakit Parkinson, *oxidative stress* ini akan menghasilkan radikal bebas yang akan berperan sebagai penyebab kematian sel dopaminergik.

7. Anatomi dan Farmakologi Sirkuit Motorik

Substantia nigra memberikan persarafan ke striatum (putamen), serabut dari putamen mensarafi palidum medial (*globus palidus interna*) masing-masing secara langsung atau tidak langsung. Baik secara langsung atau tidak langsung mempunyai efek yang berbeda pada *output* neuron ganglia basalis dan talamus. Keseimbangan jaras ini penting untuk pengaturan gerakan normal^{19,20}.

Secara tidak langsung ada efek melalui *globus palidus externa*, nukleus subthalamus, menuju *globus palidus interna* (GPI). Dari GPI menuju ke nukleus ventralis dan nukleus ventralis anterior dari talamus. Perbedaan terputusnya dari busur kortiko-striato-pallidum-talamo-kortikal dapat untuk menerangkan bermacamnya gejala dari penyakit Parkinson. Oleh karena neuron yang memerintah gerakan aksial diwakili oleh striatum yang mungkin dalam rangkaian aktivitas dopamin, neuron yang berfungsi memerintah gerakan tambahan diwakili pada motor kortek yang kurang masuk dalam aktifitas dopamin. Ini dapat menerangkan sebagian mengapa gejala seperti menulis, kelincuhan jari masih membaik, sedang gejala seperti axial bradikinesia gangguan berjalan memburuk selama pengobatan kronik. Bradikinesia hasil inhibisi (ekstasi) dari neuron di subthalamus, sedang diskinesia akibat inhibisi neuron-neuron yang sama. Tremor yang berat akibat disinhibisi dari neuron-neuron di ventrolateral talamus. Pengaruh dopamin, GABAnergik, kolinergik dan noradrenergik sirkuit pada pengaturan neuron di talamus dapat menerangkan mengapa levodopa, antikolinergik dan beta blokker dapat efektif untuk mengontrol tremor^{19,21}.

Dua jaras *output* dari striatum, jaras langsung atau tidak langsung sesuai dengan gejala motorik dari Parkinson dan mencetuskan diskinesia. Jaras langsung, yaitu Y-aminobutyric

acid (GABA)ergik dengan *contransmitter* tachikinin (substansi P/dinorfin) dan terutama mempunyai sel bodies yang menginervasi substantia nigra dan segmen interna dari *globus palidus* (*endopeduncular nucleus*). Jaras tidak langsung juga GABAnergik, dengan *contransmitter* enkephalin dan terutama mempunyai reseptor D2 pada sel bodi yang menginervasi segmen eksterna dari palidum. Ketidakseimbangan antara jaras langsung dan tidak langsung diukur dari mRNA untuk pesan peptide, dihubungkan dengan aktivitas reseptor D1 dan D2 Destruksi nigrostriatal menunjukkan penurunan kadar substansi P dan kenaikan kadar enkephalin, mempertimbangkan lebih menonjolnya aktivitas *output* yang dihantarkan D2 dibanding D1. Pada tikus lesi akibat 6 hydroxydopamin dari jaras nigrostriatal, menurunkan preprotachikinin dan meningkatkan mRNA untuk preproenkephalin. Setelah diobati levodopa selama 8 minggu, kebalikan dari penurunan preprotachikinin mRNA terjadi, tetapi hanya sebagian efek yang digunakan untuk mRNA preproenkephalin, kadar ini masih tinggi diatas binatang kontrol. Ini mempertimbangkan bahwa tidak ada normalitas *output* dari basal ganglia hasil pengobatan levodopa, dan ketidakseimbangan baru muncul antara jaras ini²².

8. Aspek Klinik Fluktuasi Motorik Penyakit Parkinson

Fluktuasi pada kecacatan motorik diterangkan pada pasien penyakit Parkinson lama sebelum adanya pengobatan modern, fluktuasi motorik juga bisa sebagai akibat terapi levodopa jangka panjang, banyak pasien juga menderita karena *drug-induced abnormal involuntary movement*²³.

Freezing episode

Gejala-gejala klasik yang disebut sebagai akinesia diketahui bersama penyakit sebelum adanya levodopa. Pada keadaan tertentu pasien tiba-tiba menjadi tidak bergerak bila berhadapan dengan tugas-tugas yang sulit, seperti berjalan, keluar dari kursi, berjalan melalui pintu⁶. Patogenesis *freezing* belum diketahui, tetapi mungkin manifestasi defisiensi noradrenalin serebral akibat degenerasi locus ceruleus²⁴.

Wearing-off fluctation

Fluktuasi *wearing* biasanya ditandai menghilangkan efek levodopa 1 sampai 3 jam setelah dosis terakhir. Beberapa bukti memperkirakan bahwa *wearing-off* pertama dihubungkan dengan meluasnya degenerasi sistem nigrostriatal. Bila jumlah neuron dopamin menurun, dopamin kembali pada sisa neuron lebih cepat, juga sintesa amin yang baru dilepaskan lebih cepat. Intrasinaptik dopamin meningkat yang merupakan derivat dari perubahan levodopa luar. Kedua efek memberikan penurunan pada penyimpanan vaskuler dan secara neural mengatur pelepasan dopamin, kadar dopamin intrasinaptik akhirnya mulai mencerminkan *availability precursor*, daripada sarat bekerjanya sinap secara tonik⁷. Beratnya pengaruh pada percobaan MPTP, *wearing-off* fluktuasi segera setelah dosis maintenance levodopa dicapai. Itu dipikirkan bahwa perkembangan *wearing-off* tergantung pada beratnya degenerasi nigra, bukan lamanya pengobatan levodopa²⁴.

On-off Fluctuation

Fluktuasi on-off yang tiba-tiba dan acak dari parkinsonism yang tidak dihubungkan dengan pemberian dosis levodopa, diskinesia mungkin dilihat selama periode **on**. Patogenesis on-off belum bisa diterangkan, bagaimanapun pengobatan levodopa dosis tinggi, dengan waktu yang lama, kemungkinan sebagai sebab yang mendasari²⁴. Pendapat lain mengatakan bahwa fluktuasi on-off akibat berubahnya sensitivitas reseptor dopamin striatal, meskipun perjalanan levodopa ke otak cukup dan sintesa dopamin cukup⁶, atau abnormalitas farmakodinamik mungkin lebih memainkan peranan yang lebih penting pada fluktuasi on-off.

Diskinesia

Diskinesia dapat diklasifikasikan menurut fenomena yang lebih menonjol, tipe gerakan atau hubungannya dengan siklus respon levodopa. Klasifikasi ini lebih berarti untuk menentukan kemungkinan latar belakang patofisiologi dan pengobatan²³.

Interdose diskinesia atau IDI (Improvement-dyskinesia-improvement)

Banyak pasien dengan obat yang mencetuskan AIMs pertama mengalami diskinesia pada waktu puncak efek levodopa (*peak dose dyskinesia*). Walaupun ini benar-benar dihubungkan dengan kadar plasma puncak dan waktu yang singkat, banyak pasien mengalami gerakan involunter pada seluruh periode efek klinik dosis tunggal, maka lebih tepat diistilahkan *interdose dyskinesia* atau *aquare wave*²³, walaupun banyak type gerakan pada bagian badan yang berbeda dapat terjadi pada *interdose dyskinesia*, lebih umum melibatkan anggota gerak dan badan dengan chorea atau campuran chorea athetoid AIM, dimana gerakan distonik lebih umum pada kranioservikal (grimacing atau tortikolis). Pada pasien yang berat, interdose AIM dari anggota gerak dan badan dapat juga menjadi berat dan ini menyulitkan penyakit itu sendiri²⁶.

Biphasic diskinesia atau DID (diskinesia-improvement-diskinesia)

Muncul segera sebelum dosis levodopa **on** dan muncul kembali pada akhir efek terapeutik²⁶. Muncul pada keadaan plasma levodopa yang kritis dan dapat terjadi pada kedua permukaan, yaitu kenaikan dan penurunan kurve konsentrasi plasma²³. Diskinesia ini secara khas ditandai dengan lambat, gerakan berulang-ulang pada anggota gerak bawah, rekam EMG menunjukkan kontraksi bolak-balik otot-otot antagonis (gerakan bolak-balik yang berulang) atau gerakan menggeliat (mobil distonia), atau gerakan melempar/menendang anggota gerak bawah, dan biasanya asimetris, bila gerakan distonik berat mungkin menjadi sakit²³.

Off-periode distonia

Kira-kira sepertiga dari semua pasien yang menerima kronik, intermitten terapi levodopa lebih dari 5 tahun berkembang kram distonia yang sakit pada saat konsentrasi plasma obat di bawah nilai ambang. Umumnya pertama pada dini hari, setelah beberapa jam dosis malam hari, dan disebut *early morning dystonia*. Biasanya mengenai anggota gerak bawah distal dengan kaku-nyeri betis, fleksi plantar dan

inversi kaki, dan menekuk jari-jari kaki, juga periode off distonia melibatkan pada sisi yang pertama atau lebih berat dipengaruhi penyakit Parkinson. Off periode distonia tidak terbatas pada jam-jam dini hari, tetapi dapat secara teratur bersama off-periode sepanjang hari²³.

Levodopa

Levodopa merupakan obat yang sangat efektif untuk pengobatan penyakit Parkinson, dan baku emas untuk terapi simptomatik parkinsonism. Levodopa suatu precursor dari dopamin yang merupakan contoh neurotransmitter sebagai terapi pengganti. Pengobatan awal levodopa diperkirakan cepat dan baik untuk menurunkan gejala dan tanda, bradikinesia, rigiditas memberikan respon baik, bahkan untuk tremor⁴.

Levodopa biasanya ditambahkan dengan peripheral decarboxylase inhibitor yaitu carbidopa dan benserazide untuk menurunkan efek samping seperti nausea akibat decarboksilase levodopa ke dopamin diluar *blood-brain-barrier*. Beberapa kombinasi-kombinasi levodopa dan peripheral decarboxylase inhibitor tersedia.

Sinemet terdiri dari levodopa dan carbidopa dengan perbandingan 10:1 atau 4:1 dan Madopar terdiri dari levodopa dan benserazide dengan perbedaan 4:1, tidak ada perbedaan antara Madopar dengan Sinemet pada perbandingan 4:1. Carbidopa dan benserazide merupakan inhibitor non kompetitif dari dekarboksilasi, juga tidak bermanfaat pada penambahan lebih dari 200-300 mg benserazide atau carbidopa perhari, dan untuk pasien yang membutuhkan dosis levodopa lebih tinggi, bisa digunakan Sinemet 10:1.

Waktu paruh levodopa rata-rata 1,3 jam, preparat *controlled release* (misalnya Sinemet SR, yang berisi 200 mg levodopa dan 50 mg carbidopa, atau 100 mg levodopa dan 25 mg carbidopa) memberikan fluktuasi yang lebih rendah pada konsentrasi plasma levodopa dibanding preparat standar levodopa carbidopa atau levodopa benserazide. Pada keadaan ini respon terapi baik, tetapi onset kerjanya lambat, jika onset kerjanya lambat cenderung mobilitasnya kurang baik pada saat terapi dimulai setiap hari, dan dosis levodopa dapat diberikan kombinasi preparat SR dan standar.

Bioavailability preparat SR kira-kira hanya 71% dibanding 99% preparat standar levodopa-carbidopa. Ini berarti bahwa dosis oral preparat SR kira-kira 30% lebih besar dari standar levodopa. Mengetahui perbedaan ini penting terutama bila ada perubahan preparat standar ke SR atau sebaliknya¹.

Setelah pengobatan yang lama dengan levodopa, banyak pasien mengalami diskinesia, fluktuasi motorik seperti on-off, masalah ini mungkin disebabkan lamanya otak terkena fluktuasi yang tidak jelas dari konsentrasi levodopa plasma karena preparat standar levodopa-carbidopa atau levodopa-benserazide. Walaupun penelitian selanjutnya dibutuhkan untuk mencocokkan atau menyangkal hubungan ini, tidak diragukan bahwa banyak pasien lebih baik diberikan preparat *long-acting* levodopa-carbidopa^{1,5}.

1. Farmakologi Levodopa

Levodopa berasal dari asam amino esensial tyrosine, oleh enzim tyrosin hidroksilase (TH). Dopamin disintesa di otak dan perifer dari levodopa oleh enzim asam amino aromatik dopa decarboxilase (AAD) pada levodopa. Pada otak normal dopamin disintesa pada akhir neuron di substantia nigra yang menuju ke arah kaudatus atau putamen, disimpan dalam ventrikel dan kemudian dilepaskan. Pada sinap, dua tipe reseptor dopamin yaitu D1 dan D2 yang menyebabkan perbedaan pengaruh pada post sinap. Setelah dilepas, kerja dopamin ditentukan masing-masing oleh masuknya kembali ke dalam akhisan saraf, diubah oleh Mono Amino Oksidase (MAO) menjadi dihydroxyphenil acetat (DOPAC) atau masuk ke sel-sel glial, oleh enzim Cathecol O Methyl Transferase (COMT) menjadi methoxytyramine (3MT), COMP bekerja pada DOPAC atau MAO bekerja pada 3 MT menghasilkan asam homovanilic (HVA) yaitu hasil akhir dari metabolisme pada otak manusia²⁷.

Enzim extraneural Cathecol-O-methyl transferase tidak mengakibatkan cathecolamine dengan O-methylation, dan bila diinhibisi cenderung meningkatkan kadar dopamin striatal. Adanya pilihan dan non toxic COMP inhibitor memungkinkan untuk menilai peranan terapi pada Parkinson. Enxym intraneural Mono

Amine Oksidase MAO-A dan MAO-B tidak mengaktifkan catecholamine dan amine biogenik lain seperti serotonin dengan deaminase. Inhibisi aktivitas enzim ini cenderung meningkatkan kadar dopamin striatal. MAO-B inhibitor selegiline digunakan sebagai antiparkinsonian, khususnya pada fase awal parkinsonisms.

2. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Farmakokinetik dapat dibedakan menjadi perifer yaitu perjalanan levodopa dari sumber luar sampai otak, sentral yaitu perjalanan dopamin dari pre sinaptik sampai post sinaptik, sedang farmakodinamik yaitu perubahan dalam interaksi antara dopamin dan striatal reseptor²⁶.

Levodopa ditransport melalui bagian (compartemen) misalnya traktus gastrointestinal, plasma darah dan otak. Dalam masing-masing bagian banyak faktor-faktor yang mempengaruhi nasib levodopa, dari sini dapat dibuat untuk mengoptimalkan terapi²⁸.

Bagian tr. Gastrointestinal

Levodopa diabsorpsi ke dalam darah melalui intestinum, oleh karena itu faktor-faktor yang mempengaruhi perjalanan ke intestinum, juga akan mempengaruhi waktu perjalanan ke plasma, jika levodopa diberikan bersama makanan, mungkin menunda pengosongan lambung, yang akan melambatkan 34 menit untuk mencapai kadar plasma puncak, dan penurunan 27% kadar plasma puncak. Disamping itu tertundanya pengosongan lambung juga umum pada penyakit Parkinson, dan jelas pada yang mempunyai respon fluktuasi²⁹. Levodopa juga ditransport melalui endotelium usus melalui enzim yang juga membawa asam amino neutral. Jumlah besar asam amino neutral pada usus setelah makan protein tinggi mungkin akan mengganggu absorpsi.

Bagian Plasma

Sejumlah enzim pada plasma bekerja untuk memetabolisir mengeluarkan levodopa, terutama AAD yang merubah levodopa menjadi dopamin, dopamin plasma secara klinik tidak digunakan karena tidak dapat melintasi *blood-brain-barrier*. Carbidopa memblok AAD pada perifer, tetapi tidak di otak, menghasilkan 5

kali kadar levodopa darah pada kadar yang sama dari dopamin. Dan setengahnya dosis levodopa oral tanpa carbidopa²⁸.

Levodopa ditransport dari plasma ke dalam otak sistem transport asam amino neutral, sistem transport yaitu penuh, dan adanya kompetisi antara bermacam-macam amino neutral untuk masuk ke otak. Masuknya levodopa sesuai konsentrasi plasma levodopa yang berhubungan konsentrasi asam amino neutral lain. Meningkatnya konsentrasi plasma asam amino neutral menurunkan masuknya levodopa ke otak tikus dan manusia, dan diperkirakan meningkatnya asam amino neutral menghambat respon klinik pada pemberian levodopa intravenous. Diet tinggi protein menurunkan respon levodopa, dan sebaliknya diet rendah protein meningkatkan respon levodopa³⁰.

Pada penyakit Parkinson lanjut perjalanan levodopa yang konstan ke otak penting untuk mempertahankan kontrol yang baik gambaran parkinsonian. Profil farmakokinetik konsentrasi levodopa plasma setelah masing-masing dosis berbeda pada awal penyakit Parkinson dan yang sudah lanjut. Perbedaan jelas kemampuan dari striatum untuk menyimpan dan melepaskan levodopa secara terus menerus. Pada Parkinson lanjut pasien mengalami fluktuasi dose-by-dose, gelombang perjalanan levodopa ke striatum meningkatkan periode yang pendek pelepasan dopamin. Formula SR meningkatkan lamanya perjalanan levodopa ke striatum dan membantu mengkompensasi kemampuan menyimpan yang menurun dari obat dan hasil produk neurotransmitter³¹.

Bagian Otak

ADD pada basal ganglia yang dibutuhkan merubah levodopa menjadi dopamin mungkin menurun pada penyakit Parkinson, tidak ada penurunan Mono Amino Oksidase (MAO) dan penurunan sekitar 25% pada COMP, oleh karena perubahan levodopa ke dopamin menurun, tetapi perubahan levodopa ke metabolit seperti 3-O metyldopa tetap, dengan berjalannya penyakit mungkin terjadi penurunan neuron di substantia nigra pars kompakta (SNpc), kemudian terjadi penurunan pada AAD.

Mekanisme sentral lain melalui lama respon levodopa yang mungkin sesuai dengan

persediaan Snpc. Pasien harus kehilangan 80% neuron Snpc sebelum muncul gejala. Selanjutnya dopamin dilepaskan dari akhir sinaptik yang tidak diaktifkan diambil kembali, itu dapat dihipotesakan bahwa pasien dengan onset baru mempunyai sisa neuron Snpc dapat mengambil derivat dopamin dari penambahan levodopa luar. Neuron-neuron kemudian dapat melepaskan dopamin bila kadar levodopa menurun. Pada keadaan ini sisa-sisa neuron Snpc dapat menyangga pengaruh perubahan kadar levodopa plasma sehingga efek klinik lebih lama dibandingkan kadar levodopa plasma.

Dengan hilangnya neuron Snpc lama respon klinik berkurang dengan menurunnya kemampuan otak untuk menyangga kadar dopamin. Kadar dopamin otak menjadi lebih tergantung pada kadar levodopa plasma. Karena waktu paruh levodopa plasma antara 1-2 jam, lamanya respon klinik 1-2 jam. Kurang seringnya dosis oral levodopa menyebabkan kadar plasma fluktuasi, yang mengakibatkan fluktuasi gejala-gejala klinik²⁸.

Reseptor dopamin

Perubahan dapat terjadi pada reseptor dopamin post sinaptik, karena hilang elemen pre sinaptik yang terus menerus, paparan (exposure) levodopa yang terus-menerus atau keduanya. Pasien dengan fluktuasi motorik (respon waktu cepat) mempunyai nilai ambang plasma darah ke diskinesia, dibanding respon waktu lama, untuk mempertimbangkan perubahan respon fisiologi dari reseptor. Perubahan ini mungkin disebabkan pemberian levodopa intermitten dibanding dengan kontinyu pada dosis yang sama. Perbedaan mungkin ada pada jumlah akhir pre sinaptik nigrostriatal pada respon waktu cepat dibanding respon waktu lama²⁸.

Perkembangan drug-induced diskinesia pada penyakit parkinson secara tradisional karena post sinaptik dopamin supersensitif. Reseptor dopamin menjadi supersensitive setelah denervasi yang menghilangkan mereka dari input dopamin normal. Manifestasi behavioral dari supersensitivity pada binatang meningkat jika agonis untuk reseptor denervasi diberikan pada interval yang lebih lama dibandingkan dengan waktu dibandingkan dengan waktu paruh farmakologi, dan akan

menurun bila agonis diberikan secara sustained. Keadaan seperti ini sebagai dasar yang dipakai klinik untuk mengelola penyakit parkinson dengan levodopa. Biasanya diberikan obat waktu paruh pendek 1-2 jam pada interval 3-4 jam lebih. Masing-masing gelombang konsentrasi plasma levodopa (dan pada dopamin otak) dapat dilihat sebagai mini periode dari denervasi, karena itu stimulus yang baru untuk berkembangnya reseptor supersensitivity. Itu dapat dibayangkan kemudian, bahwa perulangan siklus yang terus-menerus selama bertahun-tahun mengakibatkan modifikasi yang permanen dari reseptor ke obat dopaminergik. Perubahan mungkin terjadi pada reseptor itu sendiri atau mesenger kedua atau mediator lain dari respon seluler ke dopamin²⁷.

3. Strategi Terapi Levodopa

1. Waktu pemberian

Waktu dimulainya terapi levodopa masih kontroversial, beberapa peneliti menyimpulkan bahwa pemberian levodopa dimulai 1-3 tahun dari diagnosis, karena akan memperbaiki *outcome* seperti mortalitas, kecepatan penurunan kapasitas fungsional dibanding pasien yang diobati kemudian, tetapi momok komplikasi yang dihubungkan terapi seperti diskinesia, respon fluktuasi motorik dan memburuknya kognitif, cenderung untuk menunda pemberian terapi levodopa selama mungkin³².

Data-data yang mendukung pemberian dini levodopa, pada penelitian experimental menunjukkan bahwa lesi substantia nigra tidak berbeda pada pasien yang diberi levodopa dengan menerima levodopa untuk periode waktu yang lama, neuron dopaminergik nigrostriatal tidak rusak pada tikus putih setelah pemberian levodopa selama 18 bulan, efek samping seperti levodopa-induced diskinesia dilihat segera setelah denervasi sistem dopaminergik nigrostriatal pada kera, pada penelitian klinik menunjukkan bahwa harapan hidup pasien parkinsonian meningkat dengan lamanya penyakit, tetapi bukan karena lamanya pemberian levodopa, pengobatan dini levodopa mempunyai efek yang berguna pada harapan hidup.

Data-data yang menentang pemberian dini, pada penelitian eksperimental menunjukkan neuron dopaminergik nigra

mungkin rusak dengan pemberian levodopa lama melalui hasil radikal bebas, jumlah dopamin striatal menurun setelah pemberian levodopa lama, dosis tinggi levodopa menghasilkan metabolit, seperti 3-O-methyldopa, kerjanya berlawanan levodopa dengan menurunkan penggunaan striatal dari obat, pada penelitian klinik menunjukkan respon levodopa pada parkinson menunjukkan penurunan setelah 3 tahun pengobatan tanpa memperhatikan perbaikan terapi pertama dan beratnya kecacatan pada saat dimulai pengobatan³³.

Penelitian Caraceni³⁴ pada pasien 145 yang baru didiagnosis parkinson, pengobatan dimulai saat diagnosis dan dilanjutkan selama 2-10 tahun, dari hasil yang didapat mempertimbangkan bahwa sepanjang faktor motorik yang ditekankan, prognosis penyakit tidak dipengaruhi oleh cepatnya pengobatan levodopa dimulai. Penelitian mendukung pemberian levodopa sesegera mungkin yang secara subyektif dibutuhkan pasien untuk mempertahankan tingkat sosial dan penampilan kerja.

2. Dosis levodopa

Tidak ada satupun yang tepat terapi levodopa, tetapi banyak pedoman yang digunakan. Banyak pasien, khususnya bila masih muda dan sehat, dapat diberikan levodopa-carbidopa 100/25, 1 tablet 3 kali sehari. Pada orang tua dan lemah, atau pasien-pasien yang mengalami kesulitan dengan levodopa-carbidopa mungkin membutuhkan dosis yang lebih rendah³⁵. Begitu juga yang dianjurkan untuk Madopar yaitu ½ tablet (100/25 levodopa/benserazide) 3 kali sehari. Dosis harian dapat dinaikkan dengan 1 tablet Madopar pada 1 minggu interval sampai dosis terapeutik seseorang tercapai. Jika pasien dapat diperiksa secara teratur, dosis dapat dinaikkan lebih cepat, misalnya dosis dapat dinaikkan 1 tablet 2 kali seminggu. Dosis yang efektif biasanya antara 4-8 tablet perhari dibagi 3 atau 4 dosis, dan jarang membutuhkan lebih dari 10 tablet perhari.

3. Petunjuk untuk merubah ke bentuk SR

Bila perubahan dari standar ke bentuk SR, 3 dasar dari dosis harus diperhatikan, bagaimana membagi dosis perhari dari interdose interval yang digunakan, dan berapa banyak

dosis total yang diberikan. Masing-masing ketentuan dapat didasarkan pada prinsip yang sama: dimulai dengan standar baru, distribusi dan interdose interval dan merubah jumlah dari perbedaan bioavailability, caranya onset dan lamanya efek dari 2 preparat, dan kemudian titrasi dapat dikerjakan untuk mencapai regimen yang optimal.

Dosis levodopa total sehari.

Bioavailability levodopa dari Sinemet SR hanya 70% dari preparat standar. Jadi bila mengganti standar ke SR dosis levodopa perhari lebih tinggi dari dosis levodopa standar untuk mencapai efek yang sebanding. Kenaikan dosis setelah 8 minggu titrasi 27%, penelitian lain 3% setelah 1 tahun titrasi, 36% setelah 3 bulan.

Interdose interval. Sinemet SR diabsorbsi lebih lambat dari pada standar. Standar tablet 60% diabsorbsi setelah 30 menit, dan total diabsorbsi setelah 2-3 jam, absorpsi SR lebih lambat dan konstan selama 2 jam dan tidak lengkap setelah 4-5 jam. Perbedaan pada absorpsi dan profil kadar plasma ditunjukkan dengan penurunan frekuensi dosis setelah dirubah dari standar ke bentuk SR.

Distribusi Levodopa. Pola distribusi Standar Sinemet dapat digunakan sebagai petunjuk untuk ke bentuk SR. Pasien yang membutuhkan dosis rendah dari Standar yang tetap dari standar pada waktu yang tetap perhari, dapat berkurangnya SR pada waktu yang sama sehari. Ada beberapa distribusi khusus diperhatikan, ini dapat dilihat pada bentuk SR, yaitu kadar plasma puncak menjadi lebih tinggi karena efek kumulatif dari dosis yang berturut-turut.

Titrasi. Untuk banyak pasien titrasi dibutuhkan pada masa peralihan dari Standar ke bentuk SR, termasuk penetapan dosis perhari, distribusi, dan interdose interval, dan ditentukan penetapan yang dibuat dalam jumlah obat atau interdose interval.

4. Terapi Parkinson Stadium Sedang-Berat

Banyak pasien yang tetap menerima Sinemet, perubahan ke bentuk formula SR karena memberi kesenangan yaitu lebih sedikitnya dosis perhari dari levodopa. Lebih penting bagaimanapun juga potensi perbaikan pada kegunaan levodopa dapat terjadi dengan perubahan ini. Dalam hal ini, kelompok pasien

khusus yang banyak dan sekurangnya berguna dari perubahan ini dapat ditentukan³⁹.

Pasien tanpa respon fluktuasi. Pada pasien dengan stadium sedang tanpa respon fluktuasi atau diskinesia pada preparat standar, hanya secara praktis, diubah ke bentuk SR karena memberikan dosis yang lebih sedikit. Menurut petunjuk ini, dipertimbangkan bahwa rangsangan pulsatif dari reseptor dopamin yang disebabkan oleh perjalanan yang periodik dan perubahan levodopa pada CNS, mungkin mendasari perkembangan perubahan post junction yang menyebabkan perkembangan dari diskinesia dan respon fluktuasi.

Pasien dengan respon fluktuasi. Bentuk utama fluktuasi penampilan motorik yaitu *wearing off*, *on-off* dan *freezing*. Bila levodopa yang digunakan, bermanfaat bila dimulai dengan bentuk formula SR dari pada bentuk standar¹².

Wearing off, dihubungkan dengan kadar levodopa yang rendah pada akhir interdose interval, akibat kurang kuatnya perjalanan levodopa ke otak, beberapa pendekatan untuk mengobati *wearing off* yaitu dengan:

1. Dosis yang sering³⁶. Untuk mencoba mengontrol fluktuasi *wearing off*, tindakan pertama yaitu menambah/memberi dosis baru dengan dosis tambahan dari levodopa (100 mg dengan decarboxylase inhibitor) 30-90 menit sebelum perkiraan onset off. Sebagai contoh dosis tambahan diberikan pada jam 02 atau 03 atau segera setelah bangun pagi, dan selanjutnya pasien berbaring pada tempat tidur selama 30 menit. Untuk kesulitan ke kamar mandi selama malam hari atau berkembangnya *early morning dystonia*, tambahan dosis sebelum tidur sangat membantu²⁴.
2. Kontrol release levodopa. Beberapa peneliti menunjukkan kegunaan SR levodopa benserazide pada Parkinson mampu untuk menurunkan fluktuasi motorik. De Michele melaporkan perbaikan pada penilaian skala klinik setelah diberikan SR benserazide levodopa yang diberikan pada 14 pasien dengan fluktuasi motorik pada penelitian dengan rancangan Crossover. Pada peneliti lain dengan rancangan terbuka 10 dari 15 pasien dengan fluktuasi berat diperbaiki setelah menerima SR levodopa benserazide⁵

On-Off fluktuasi. Lebih sulit untuk diobati, pendekatan yang mungkin yaitu:

1. Menurunkan dan menaikkan kembali levodopa. Karena fluktuasi on-off dipercaya akibat waktu yang lama overdose levodopa, maka langkah pertama menurunkan dosis levodopa perlahan-lahan sampai fluktuasi on-off menghilang, kemudian levodopa dapat dilanjutkan dan dinaikkan perlahan ke kadar yang lebih rendah dari pada yang menimbulkan fluktuasi on-off.
2. *Controller-release levodopa-carbidopa*. Bentuk SR yaitu efektif untuk memperpanjang waktu on²⁴.

Freezing. Pada banyak pasien *freezing* yaitu manifestasi dari efek dopamin yang tidak adekuat atau berlebihan, pada pasien yang lain tidak tergantung pada pengobatan dan sulit untuk dimanipulasi dopamin.

Freezing bersama tanda lain yang menonjol selama waktu efek levodopa puncak menunjukkan keadaan underdose dan membaik pada dosis masing-masing diperbesar dari levodopa-carbidopa⁵.

Diskinesia. Pada IDI (*improvement-dyskinesia-improvement*), pendekatan pertama pada masalah ini yaitu dengan cara menurunkan tiap-tiap dosis (misalnya diturunkan 25 mg). Tidak menguntungkan banyak pasien mempunyai jendela terapeutik yang sempit dan dengan menurunkan levodopa kecil, mengakibatkan perubahan dari diskinesia menjadi off.

Pada DID (*dyskinesia-improvement-dyskinesia*). Walaupun gambaran ini sulit untuk diterapi, tetapi dapat membaik dengan langkah sederhana, jika diskinesia relatif ringan. Pertama dengan dosis yang lebih sering dari levodopa-carbidopa, dapat lebih kontinyunya keadaan on tanpa melalui siklus periodik dari fase diskinesia⁵.

4. Meningkatkan Efek Levodopa

Preparat levodopa pengeluran terkontrol

Sinemet SR, Madopar HBS

Preparat levodopa dengan meningkatkan kepekaan

Levodopa O methyl ester

Derivat sementara levodopa

Levodopa metal chelates, produk

levodopa

Pump delivery dari levodopa

Infus dari jejunal dari suspensi levodopa

Sinergis dengan levodopa

Campuran trisiklik, amantadine

Inhibitor levodopa atau metabolisme dopamin

Peripher decarboksilasi (Carbidopa, benserazide)

Monoamine oksidase B (Selegiline, Labazamide)

Cathecol-O-methyl transferase (entacapone, Ro 40-7529)³⁷.

Banyak strategi dirancang untuk meningkatkan availability dopa ke otak diantaranya penggunaan preparat levodopa dengan pelepasan terkontrol (SR), penggunaan levodopa produg, atau COMT inhibitor yang memperpanjang waktu paruh levodopa dan menurunkan konsentrasi 3-O-methyldopa diarah. MAO-B inhibitor meningkatkan efek levodopa dengan mencegah pecahnya dopamin pada striatum dan diuji sebagai protektif pada neuron dopamin³⁸.

Masalah besar pada pengobatan lama pada penyakit parkinson, terapi levodopa intermitten yaitu fluktuasi motorik. Sifat farmakokinetik peripher dan sentral levodopa yaitu penting dalam menentukan lamanya respon. *Wearing off* fenomena atau perburukan end-of-dose yaitu berhubungan langsung pada kadar levodopa plasma. Untuk itu strategi dasar untuk pengobatan fluktuasi motorik untuk memperlama kadar levodopa plasma dengan menggunakan preparat levodopa pelepasan terkontrol (SR)⁵.

Potensi keuntungan formula pelepasan terkontrol (SR):

Terapi pertama menghasilkan ditundanya komplikasi levodopa

Penurunan jumlah total yang diberikan perhari

Penurunan waktu off

Perbaikan *nocturnal mobility* dan pola tidur

Penurunan diskinesia

Penurunan periode off diskinesia

Potensi kerugian formula SR:

Kurangnya efek mendongkrak (*kick in*), meningkatnya diskinesia, gangguan tidur, dan penurunan efektivitas respon⁴.

Infus enteral. Teknik lain untuk memperbaiki kegunaan levodopa untuk lebih menepatkan dosis obat yaitu dengan infus secara enteral melalui gastrostomy atau jejunostomy, dan dapat dipergunakan untuk waktu yang lama³⁹.

Infus enteral ini akan menghasilkan yaitu memperbaiki tetapnya efek levodopa, menghindari masalah *peak-dose*, mengurangi *wearing-off*, dapat memperbaiki respon kompleks (misalnya distonia), menghasilkan kontrol perbaikan dari levodopa yang dihubungkan dengan diskinesia, mioklonus, dan sindrome nyeri, dapat menurunkan kecepatan minimal untuk menghasilkan keadaan on³⁷.

C. Kajian Klinik Levodopa

Untuk menentukan kejelasan hasil terapi, apakah terapi tersebut menguntungkan dan selektif dengan menggabungkan atau mengumpulkan hasil-hasil penelitian besar yang cukup banyak, terbaru dengan menggunakan metode standar, bukti dan pendekatan statistik⁴⁰.

Meta analisis sangat bermanfaat untuk menyimpulkan hasil-hasil penelitian dengan: (1) besar sampel yang kecil dan (2) power yang rendah. Meta analisis dilakukan dari kumpulan uji klinik randomisasi dan juga eksperimen (case control atau cohort). Meta analisis biasanya kuantitatif, sistematis, adanya bukti dan kesimpulan dari analisis statistik, sedangkan review tradisional (Workshop INCLIN) yaitu kualitatif, tidak sistematis, campuran opini dan bukti sehingga ada bias, dan kesimpulannya tidak menggunakan analisis sistematis⁴¹.

Di sini didapat uji klinik levodopa pada penyakit parkinson, terutama yang mempunyai aspek fluktuasi motorik, dari yang lemah (seri kasus) sampai yang kuat (uji klinik randomisasi), dengan perhitungan kualitas skor dari Chalmer⁴¹, dimulai sejak tahun 1982 sampai 1998, diperoleh uji klinis seperti di bawah ini.

UJI KLINIS LEVODOPA

Studi	Rancangan	Terapi	Jumlah Pasien	Skore Chalmer
Hutton (1989)	Buta ganda	Sinemet SR: Sinemet Std	202	71
Cedarbaum (1989)	Buta ganda	Sinemet SR Sinemet Std	19	73
Feldman (1989)	Buta ganda	Sinemet SR Sinemet Std	41	75
Pahwa (1996)	Buta ganda	Sinemet Std: Plasebo	15	73
Le Witt (1989)	Buta ganda	Sinemet SR: Sinemet Std	19	71
Kurt (1993)	Buta ganda	Infus Levodopa: Oral	10	71
Mach Machon (1990)	Terbuka	Madopar HBS: Madopar Std	87	52
Baas (1998)	Terbuka	Madopar HBS: madopar Std	20	53
Rinne (1987)	Terbuka	Madopar HBS: Madopar Std	20	50
Jansen (1987)	Terbuka	Madopar HBS: Madopar Std	20	43
Nutt (1987)	Terbuka	Madopar infus: Oral	20	57
Quinn (1982)	Case serie	Madopar infus: Oral	3	15

SIMPULAN

Penyakit parkinson mempunyai manifestasi klinis tremor, rigiditas, akinesia, gangguan reflek postural dan gejala tambahan lain. Dengan memahami anatomi dan farmakologi sirkuit motorik, maka dengan mudah mengetahui perkembangan aspek klinis fluktuasi motorik pada penyakit parkinson, seperti *wearing off*, *on-off fluktuation* dan diskinesia.

Levodopa merupakan obat yang efektif untuk penyakit parkinson. Farmakologi, farmakokinetik, dan farmakodinamik levodopa perlu diketahui untuk memudahkan strategi pemberian levodopa. Penelitian secara terbuka dan buta ganda, menunjukkan bahwa preparat sustained release lebih baik dibanding preparat standar.

DAFTAR PUSTAKA

- Calne, DB et al. Treatment of Parkinson's disease. *New Engl. J. Med*, 1994 (329):1021-1027.
- Morens, DM., et al. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: Incidence and mortality in prospective study of middle aged men. *Neurology*, 1996 (46):1044-1050.
- Uitti, RJ., et al. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: olmsted country project. *Neurology*, 1993 (43): 1918-1926.
- Koller, WC. Controlled release carbidopa-levodopa: old drug-new. *Neurology*, 1992; 42(suppl 1):4-5.
- Koller, WC., Calne, DB. Strategies for treating complication of levodopa therapy. *Neurology*, 1994; 44(suppl. 6): S5
- Marsden, CD., & Parkes, JD. On-off effect in patient with parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1987 (1): 292-296.
- Chase, TN., Engber, TM., & Mouradian, MM. Palliative and prophylactic benefits of continuously administered dopaminomimetics in Parkinson's disease. *Neurology*, 1994; 44(suppl. 6): S15-S18.

8. Quinn, NP., marion MH., & Marsden, CD. Open study of Madopar HBS, a new formulation of levodopa with benserazide, in 13 patient with parkinson's disease and on-off fluctuation. *Eur Neurol.*, 1987; 27(suppl. 1):105-107.
9. Cedarbaum, JM., Hoey M., & MacDowell, FH. A double blind crossover comparison of Sinemet CR4 and standar Sinemet 25/100 in patient with Parkinson's disease and fluctuating motor performance. *J. Neurol Neurosurg Psychiatri*, 1989 (52): 207-212.
10. Paulson, HL., & Stern, MB. Clinical Manifestation of Parkinson's disease. In: Watt RL & Koller WC (eds.). *Movement Disorder. Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill Health Profession Division, New York, 1997.
11. Adams, RD & Victor, M. Paralisis Agitans (Parkinson's Disease). *Principles Neurol-ogy* 5th ed., pp. 975-985 McGraw-Hill Inc., New York, 1993.
12. Calne, DB. Initiating treatment for idiopathic parkinsonism. *Neurology*, 1994; 44(suppl. 6) S19-S22.
13. Helme, RD. Movement Disorder. In. Samuel MA (ed.) *Manual of Neurologic Therapeutic*. 5th ed., pp. 327-353 Little, Brown and Co, Boston, 1995.
14. Lang, ET., & Fahn, S. Assesment of Parkinson's disease. In: Munesat TL (ed.) *Quantification of Neurological Deficit*, pp. 285-309 Butterworths, Boston, 1989.
15. Gilroy, J. *Movement disorder basic neurol-ogy*. 2nd ed., pp. 94-115. Pergamon Press, Member of Macmillan Pergamon Publishing Corporation. New York, 1992.
16. Leender, KL., et al. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measeured with positron emission tomografi. *J. Neurol Neurosurg and Psychiatry*, 1986 (49): 853-860.
17. Brook, DJ. PET studies on the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology*, 1993; 43 (suppl. 6): S6-S16.
18. Mizuno, Y., et al. Etiology of Parkinson's disease. In: Watt RL & Koller WC (eds.) *Movement Disorder, Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill Health Profes-sion Division, New York, 1997.
19. Wolter, EC., et al. Dopamin agonists in parkinson's disease. *Neurology*, 1995; 45(suppl. 3): S28-S34.
20. Olanow, CW., et al. The role of surgery in Parkinson's disease management. *Neurol-ogy*, 1994; 44(suppl. 1): S17-S20.
21. Lieberman, AN., & Goldstein, M. Dopamin agonists: Historical perspective. In: Alanow CW, & Liberman AN. *The scientific basis for the treatment of Parkinson's disease*, pp. 139-158. The Parthenon Publising Group, New Jersey, 1992.
22. Jenner, P. The rationale for use of dopamin agonists in Parkinson's disease. *Neurology*, 1995; 45(suppl. 3): S6-S12.
23. Poewe, WM. Clinical aspects of motor fluctuation in parkinson's disease. *Neurology*, 1994; 44 (suppl. 6): S6-S9.
24. Mizuno, Y., Kondo, T, & Mori, H. Various aspects of motor fluctuations and their man-agement in Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44 (suppl. 6): S29-S34.
25. Obeso, JA., et al. Motor complication asso-ciated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 1989; 39(suppl. 2):11-19.
26. Sage, JL., & Mark, MH. Basic mechanisms of mototr fluatuation. *Neuroplogy*, 1994; 44(suppl. 6): S10-S14.
27. Cedarbaum, JM., & Olanow, WC. Aspects of pharmaciketic and pharmacodinamics: bases of the modification of drug response during chronic treatment of Parkinson's disease. In: Olanow, CW and Lieberman (eds.). *The Scientific Basis for the treatment of Parkinson's disease*. The Parthenon Pub-lishing Group, New Jersey, USA, 1992.
28. Montgomery, Jr. EB. Pharmacokinetic and pharmacodinamics of levodopa. *Neurology*, 1992; 42(suppl. 1): 17-22.
29. Djaldetti, R. et al. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and with-out response fluctuation. *Neurology*, 1996; 46:1051-1054.
30. Nutt, JG., et al. 1989. Influence of fluctua-tions of plasma large neutral amino acid with normal diets on clinical response to levodopa. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52:481-487.
31. LeWitt, PA. Clinical studies with and phar-macokinetic consideration of sustained-re-

- lease levodopa. *Neurology*, 1992; 42(suppl. 1): 29-32.
32. Cedarbaum, JM., Gandi, SE., & MacDowel, FH. Early initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuation, dyskinesia or dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 1991 (42): 622-629.
33. Blind, J Bennet, AM, & Agid, Y. Does levodopa aggravate Parkinson disease. *Neurology* 1988 (38): 1410-1416.
34. Caraceni, T., Scigliano, G., & Musicco, M. The occurrence of motor fluctuation in Parkinsonian patients treated long term with levodopa: role of early treatment and diseases progression. *Neurology*, 1991 (41): 380-384.
35. Pfeffer, R. Optimalization of levodopa therapy. *Neurology*, 1992; 42(suppl. 1): 39-43.
36. Tanner, CM., Melamed, E., & Lees, AJ. Managing motor fluctuation, dyskinesia, and other effects in Parkinson's disease. *Neurology*, 1994; 44(suppl.1): S12-S16.
37. LeWitt, PA. Levodopa therapeutic: new treatment strategies. *Neurology*, 1993; 43 (suppl. 6): S31-S37.
38. Tolosa, ES., Valdeoriola, FV., & Marti, MJ. New and emerging strategies for improving levodopa treatment. *Neurology*, 1994; 44(suppl. 6): S35-S44.
39. Duvoisin, RC. New strategies in dopaminergic therapeutic of Parkinson's disease: the use of controlled release formulation. *Neurology*, 1989; 39(suppl. 2):2-6.
40. Lamsudin, R. *Penggunaan metaanalisis dalam manajemen stroke mutakhir* pada Simposium penatalaksanaan manifestasi neurologik penyakit-penyakit internal. Temu Regional XII, Surakarta, 1995.
41. Lamsudin, R. Metaanalisis. Dalam: Husni AH (ed). *Epidemiologik & Critical Appraisal*. Badan Penerbit UNDIP Semarang hal. 43-53, 1996.